

## КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕПСИСА ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

ЖИЛИНСКИЙ Е.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 48-57.

## THE COMPLEX METHOD OF MEDICAL SEPSIS PROPHYLAXIS IN SEVERELY BURNT PATIENTS

ZHYLINSKI Y.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Minsk City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):48-57.

### Резюме.

Гиперметаболический синдром у тяжело обожженных пациентов приводит ко вторичному иммунодефициту, снижению скорости эпителизации ран и транслокации микроорганизмов в кишечнике, тем самым способствуя развитию сепсиса. Несмотря на множество подходов к коррекции гиперметаболизма, цели лечения остаются не достигнутыми.

Цель исследования – оценить эффективность метода комплексной медицинской профилактики сепсиса при ожоговой болезни.

Материалы и методы. Проводилось когортное исследование тяжело обожженных пациентов (индекс тяжести поражения свыше 30 единиц) с высокой вероятностью сепсиса. Комплексный метод профилактики сепсиса путём коррекции гиперметаболического синдрома ожоговой болезни включал временное закрытие ран трупной кожей с методикой предотвращения раннего отторжения аллотрансплантата, энтеральное питание препаратами с защищённым глютамином и  $\beta$ -блокаторы.

Результаты. Комплексный метод профилактики сепсиса увеличил срок существования кожного аллодермотрансплантата без отторжения в 2,14 раза ( $p < 0,001$ ). Используемый метод способствовал росту альбумина в 1,25 раза ( $p < 0,001$ ), сывороточного белка в 1,15 раза ( $p = 0,001$ ) и IgG в 1,48 раза ( $p = 0,020$ ), уменьшал долю нейтрофилов в 1,26 раза ( $p = 0,001$ ), уровень С-реактивного белка в 2,26 раза ( $p = 0,021$ ) и уровень прокальцитонина в 6,55 раза ( $p = 0,005$ ). Применение метода предотвращения раннего отторжения кожного аллотрансплантата, энтерального питания дипептинизированным глютамином,  $\beta$ -блокаторов привело к снижению доли пациентов с сепсисом в 1,97 раза ( $p = 0,004$ ), летальности в 2,17 раза ( $p = 0,044$ ).

Закключение. Комплексный метод медицинской профилактики сепсиса при ожоговой болезни, включающий в себя мероприятия по предотвращению раннего отторжения кожного аллодермотрансплантата, энтеральное питание препаратами защищенного глютамина,  $\beta$ -блокаторы, уменьшал долю пациентов с сепсисом в 1,97 раза и увеличивал эффективность лечения тяжело обожженных пациентов в 1,31 раза.

*Ключевые слова:* ожоговая болезнь, сепсис, профилактика, аллопластика, энтеральное питание,  $\beta$ -блокаторы.

### Abstract.

The hypermetabolic syndrome in severely burnt patients leads to secondary immunodeficiency, the decrease in wounds epithelialization, and translocation of microorganisms in the intestine, thereby contributing to the development of sepsis. Despite many approaches to the correction of hypermetabolism the goals of treatment remain unreached.

Objectives. To develop a method for the prevention of sepsis in a burn disease by correcting the hypermetabolic syndrome and to evaluate its efficacy.

Material and methods. A cohort study of severely burnt patients with a high probability of sepsis was conducted. The

complex method of preventing sepsis by correcting the hypermetabolic syndrome of a burn disease included the temporary closure of wounds with the cadaveric skin, with the technique of preventing early rejection of an allograft, enteral feeding with the preparations of protected glutamine and  $\beta$ -blockers.

Results. The complex method of preventing sepsis 2,14 times ( $p < 0,001$ ) increased the lifetime of the skin allograft without rejection. The applied method 1,25 time ( $p < 0,001$ ) contributed to the increase of albumin, serum protein – 1,15 time ( $p = 0,001$ ) and IgG – 1,48 time ( $p = 0,020$ ), 1,26 time ( $p = 0,001$ ) reduced the proportion of neutrophils, the value of C-reactive protein – 2,26 times ( $p = 0,021$ ) and the level of procalcitonin – 6,55 times ( $p = 0,005$ ). The use of the method of preventing early rejection of the skin allograft, enteral feeding with glutamine,  $\beta$ -blockers led to 1,97 time ( $p = 0,004$ ) decrease in the proportion of patients with sepsis, lethality – 2,17 times ( $p = 0,044$ ).

Conclusions. The complex method of preventing sepsis in case of a burn disease, including the prevention of early skin allograft rejection, enteral feeding with the preparations of protected glutamine, beta-blockers, resulted in 1,97-fold reduction in the proportion of patients with sepsis, and 1,31 time increased the effectiveness of treatment of severely burnt patients.

*Key words: burn disease, sepsis, prophylaxis, skin alloplasty, enteral feeding,  $\beta$ -blockers.*

По данным ВОЗ, летальность от ожоговых повреждений занимает 3-е место среди всех внешних причин смерти вместе с отравлениями и случаями суицидов. В Республике Беларусь каждый год регистрируется около 27000 случаев ожоговой травмы, 9000 пострадавших требуется стационарное лечение. Наиболее опасным осложнением ожоговой болезни является ожоговый сепсис [1, 2]. Частота сепсиса у тяжело обожженных пациентов достигает 42,5% с летальностью 65% и выше. Успехи, достигнутые в области инфузионной терапии, нутритивной поддержки, искусственной вентиляции легких, хирургического лечения ожоговых ран, не только привели к увеличению продолжительности жизни пациентов с фатальной травмой, но и способствовали росту инфекционных осложнений. Ежегодный прирост частоты случаев сепсиса достигает 8,7% [3].

Санация возможных очагов инфекции, использование абактериальных сред и индивидуального ухода, иммунопрофилактика, антибиотикопрофилактика недостаточно эффективны в профилактике сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью [3]. Выполнение обширных некрэктомий с одномоментной аутодермопластикой на площади свыше 10% п.т. не всегда возможно, а в ряде случаев приводит к увеличению случаев раннего сепсиса [4]. Данные обстоятельства требуют разработки эффективных методов профилактики сепсиса с учетом патогенеза ожоговой болезни.

Ожоговая болезнь сопровождается развитием гиперметаболического синдрома, который включает в себя гипердинамические изменения системы кровообращения, гипервентиляцию, нарушения утилизации глюкозы, катаболизм белков и липидов. Смысл развития гиперметаболи-

ческого синдрома – обеспечение достаточного количества энергии и пластического материала для поддержания основных органов и систем при ожоговой болезни. Гиперметаболический синдром у тяжело обожженных пациентов приводит ко вторичному иммунодефициту, снижению скорости эпителизации ран, гипостатической пневмонии, транслокации микроорганизмов в кишечнике, тем самым способствуя развитию сепсиса [5-8]. Коррекция гиперметаболического синдрома в целях профилактики сепсиса у тяжело обожженных пациентов на данный момент изучена недостаточно.

Цель исследования – оценить эффективность метода комплексной медицинской профилактики сепсиса при ожоговой болезни.

## Материал и методы

Нами был применен комплексный метод медицинской профилактики сепсиса, включающий в себя временное закрытие ран трупной кожей с мероприятиями по предотвращению раннего отторжения аллотрансплантата, энтеральное питание препаратами с защищённым глутамином и  $\beta$ -блокаторы (метопролол 75-200 мг/сут). Аллодермотрансплантация выполнялась после некрэктомии и на гранулирующих ранах. Для предотвращения раннего отторжения кожный аллотрансплантат дважды отмывали в 0,9% водном растворе натрия хлорида, далее обрабатывали в течение 12-18 мин в растворе с концентрацией озона 12-18 мкг/мл. Перед укладыванием озонированного аллодермотрансплантата ожоговые раны после санации и/или некрэктомии также обрабатывали озоновым раствором с концентрацией 12-18 мкг/мл. На рану после аллопластики

накладывали атравматическую и адсорбирующую повязки (заявка на патент на изобретение Республики Беларусь от 21.07.2016 №а20160279 «Способ подготовки кожного трансплантата и раневой поверхности при выполнении свободной кожной пластики» (рис. 1). Тяжело обожжённым пациентам проводилась комплексная нутритивная поддержка, состоящая из парентерального питания растворами глюкозы и аминокислот, жировыми эмульсиями и энтерального питания. Энтеральное питание проводилось по назокишечному зонду при помощи инфузомата-нутримата или в виде сиппинга. Назокишечный зонд устанавливали эндоскопически в тонкую кишку за связку Трейца. В комплексный метод профилактики сепсиса было включено энтеральное питание препаратами, содержащими дипептид глутамина – Reptomen AF®. В качестве β-блокатора применялся метопролол в дозе 75-200 мг/сут энтерально под контролем частоты сердечных сокращений.

по биомедицинской этике БГМУ (26.12.2014, протокол №5), информированное согласие пациента (родственников) на участие в исследовании содержит сведения согласно Закону «О защите прав и достоинств человека в биомедицинских исследованиях в государствах СНГ» (принят Межпарламентской Ассамблеей СНГ 18.10.2005 №26-10). Критерии включения пациентов в исследование: индекс тяжести поражения (ИТП) 30 и более единиц, возраст старше 18 лет, наличие необходимого объема обследования. Критерии исключения: несогласие пациента или его родственников на участие в исследовании, смерть в период ожогового шока, неразглашение данных в связи с тайной следствия. Тяжело обожжённые пациенты, которым применяли комплексный метод профилактики сепсиса, вошли в основную группу, пациенты, получавшие только стандартное лечение, сформировали группу сравнения. В основную группу вошли 26 тяжело обожженных пациентов,



А



Б



В

Рисунок 1 – Методика предотвращения раннего отторжения аллодермотрансплантата:

А – обработка кожного аллотрансплантата в растворе озона, Б – наложение атравматической и адсорбирующей повязок, В – фиксированный кожный аллотрансплантат, 7-е послеоперационные сутки.

Для анализа эффективности комплексного метода медицинской профилактики сепсиса при ожоговой болезни проведено когортное проспективное контролируемое исследование с участием тяжело обожженных пациентов Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска в течение 2015 г. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., одобрено Комитетом

в группу сравнения – 24 пациента. Группы пациентов были равнозначны по возрастному и половому составу, полученной ожоговой травме. Характеристики групп приведены в таблице 1.

У тяжело обожжённых пациентов анализировались следующие физикальные показатели: среднее артериальное давление (СрАД), максимальная частота сердечных сокращений в течение суток (ЧСС), частота дыхания (ЧД), и лабораторные показатели – уровни сывороточного белка, альбумина, С реактивного белка

Таблица 1 – Возрастно-половые показатели и характеристики травмы пациентов двух групп, Me(Q<sub>1</sub>/Q<sub>3</sub>) или %, n=50

Характеристика	Основная группа, n=26	Группа сравнения, n=24	U ( $\chi^2$ ), p
Возраст, годы	50(38,5 / 60,25)	49(38,5 / 62,25) лет	U=294,0, p=0,731
Соотношение мужчин / женщин	3,3/1	3/1	$\chi^2=0,03$ , p=1,000
Площадь ожогов, % п.т.	30(25 / 35)	32(17,25 / 41,25)	U=309,0, p=0,961
Площадь глубоких ожогов, % п.т.	15(10 / 28,75)	12(10 / 25)	U=288,0, p=0,648
Доля пациентов с ожогом пламенем, %	93,3	91,7	$\chi^2=0,14$ , p=1,000
Доля пациентов с термоингаляционной травмой, %	72,9	79,2	$\chi^2=0,04$ , p=1,000
Индекс тяжести поражения, ед.	75,5 (60 / 116,5)	73 (52,5 / 110)	U=293,5, p=0,727
Вероятность сепсиса	0,858 (0,661 / 0,976)	0,723 (0,628 / 0,980)	U=286,0, p=0,620

Таблица 2 – Критерии Согласительного совета по ожоговой инфекции Китайской медицинской ассоциации для диагностики сепсиса при термической травме, 2013 г.

Критерии воспалительного ответа	Подтверждающие инфекцию признаки
Гипертермия (более 39,0 °С) или гипотермия (менее 36,5 °С); Тахикардия (более 110 ударов в минуту); Тахипноэ (более 25 дыхательных движений в минуту); Тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 000/мкл); Гипергликемия при отсутствии сахарного диабета более 12 ммоль/л; Невозможность продолжения энтерального кормления более 24 ч; Лейкоциты более 15 000/мкл или менее 5 000/мкл; Гипернатриемия более 155 ммоль/л; Нарушение ментального статуса; Прокальцитонин более 0,05 нг/мл	Ответ на антибиотикотерапию Гемокультура
Минимальное количество признаков	
6 и более критериев	1 и более признаков

(СРБ), прокальцитонина (ПКТ), иммуноглобулин G (IgG). Измерение жизненно важных физиологических параметров пациентов осуществлялось медицинскими мониторами MM18И (ОАО «Интеграл», Беларусь. Биохимические анализы крови выполнялись на анализаторе «AU-680», (Beckman Coulter, США) с электрофоретической системой «SAS-1Plus/SAS-2». Прокальцитонин определяли иммунофлуоресцентным методом на анализаторе «Triage® MeterPro» (Biosite Diagnostics, США). Бактериологическое исследование раневого отделяемого и крови с родовой идентификацией осуществлялось на анализаторе Vitek-2 compact (bioMérieux, Франция). Для оценки микробной колонизации ран определяли число колоний, выросших в первичном посеве, для каждого вида бактерий из расчёта на 1 см<sup>3</sup> раневого отделяемого или фрагмента раны (КОЕ/см<sup>3</sup>). Для удобства расчетов и предоставления данных значения микробной обсеменённости пе-

реводили в десятичные логарифмы (lg КОЕ/см<sup>3</sup>). Физикальные и лабораторные показатели оценивали за день до операции, на 2, 3, 5, 7 и 9-е сутки после неё.

Также оценивали стоимость лечения, долю пациентов с сепсисом и летальность в исследуемых группах. Стоимость лечения пациента включала в себя затраты на медикаменты, заработную плату медицинскому персоналу, инструментальные и лабораторные исследования, услуги по пребыванию пациентов (питание, прачечная, услуги ЖКХ), амортизацию аппаратного обеспечения и расходные материалы к ним, расходы на стерилизацию и дезинфекцию и др. Для диагностики сепсиса использовали критерии Согласительного совета по ожоговой инфекции Китайской медицинской ассоциации (табл. 2). Сепсис выставлялся при наличии минимум 6 из 11 положительных предварительных критериев и 1 и более подтверждающего инфекцию признака

(гемокультура или положительный ответ на антибиотикотерапию) [3].

Статистический анализ выполнен при помощи программы Statistica 10 и SPSS 16.0. Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного промежутка – Me(Q1/Q3), качественные – в виде долей (%). Различия между количественными признаками в различных группах выявлялись при помощи критерия Манна-Уитни (U), в одной группе – при помощи критерия Вилкоксона (T), между качественными признаками – при помощи  $\chi^2$  (с расчетом критерия Фишера). Статистически значимыми отличия считались при  $p < 0,05$  [9].

## Результаты

При применении метода комплексной профилактики сепсиса срок начала отторжения кожного аллодермотрансплантата от момента аллопластики у тяжело обожжённых пациентов основной группы составил 15 (10/17,75) дней с момент выполнения аллопластики, в группе сравнения – 7 (6,75/9) дней. Предоперационная подготовка кожного аллодермотрансплантата и раневого ложа озоновым раствором увеличивала срок существования кожного аллогraftа в 2,14 ( $U=121,5$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 2). Методика предотвра-

щения раннего отторжения кожного аллогraftа способствовала снижению микробной колонизации ран. До выполнения аллопластики микробная обсеменённость ран в группах пациентов составила 5 (5-6) lg КОЕ/см<sup>3</sup>, на 9-е сутки после операции в группе сравнения – 5(5-6) lg КОЕ/см<sup>3</sup>, в основной группе – 1 (0-4,5) lg КОЕ/см<sup>3</sup> ( $U=129,0$ ,  $p < 0,001$ ).

При анализе максимальной частоты сердцебиения (ЧСС) в течение суток было отмечено, что до аллопластики максимальные ЧСС в группах пациентов не отличались ( $U=221,5$ ,  $p=0,081$ ): в основной группе – 102 (99,25/111) мин<sup>-1</sup>, в группе сравнения – 105 (103/112) мин<sup>-1</sup>. На 9-е сутки после аллопластики максимальная ЧСС в основной группе была 87 (84/96) мин<sup>-1</sup>, а в группе сравнения – 108 (80/130) мин<sup>-1</sup>. Использование метода комплексной профилактики сепсиса снижало максимальную ЧСС в течение суток в 1,24 раза ( $U=196,0$ ,  $p=0,025$ ) в сравнении со стандартным лечением и в 1,17 раза в сравнении с дооперационным значением ( $T=29,0$ ,  $p < 0,001$ ).

Также комплексный метод медицинской профилактики сепсиса приводил к уменьшению доли пациентов с артериальной гипертензией (среднее артериальное давление (СрАД) более 105 мм рт.ст.). До аллопластики доля пациентов с СрАД > 105 мм рт.ст. в основной группе соста-



А



Б

Рисунок 2 – Тяжело обожжённые пациенты с фиксированными кожными аллотрансплантатами после подготовки озоновым раствором: А – Пациент С., 32 года, с фиксированными аллотрансплантатами более 17 суток после подготовки озоновым раствором, Б – пациентка Х., 76 лет, с фиксированными аллотрансплантатами более 28 суток после подготовки озоновым раствором.



вила 15,4%, в группе сравнения – 12,5% ( $\chi^2=0,09$ ,  $p=1,000$ ). На 9-е сутки после операции в основной группе доля пациентов с артериальной гипертензией уменьшилась в 4,13 раза до уровня 3,8% ( $\chi^2=1,99$ ,  $p=0,350$ ) и была ниже в 6,58 раза, чем в группе сравнения, где таких пациентов было 25% ( $\chi^2=4,64$ ,  $p=0,045$ ).

До аллопластики частота дыханий в группах пациентов не отличалась ( $U=238,5$ ,  $p=0,132$ ): в основной группе – 20 (18/21) мин<sup>-1</sup>, в группе сравнения – 20 (19/21) мин<sup>-1</sup>. При комплексной профилактики сепсиса частота дыхания на 9-е сутки после операции составила 16 (16/20) мин<sup>-1</sup>, при стандартном лечении – 22 (18/23) мин<sup>-1</sup> ( $U=182,5$ ,  $p=0,006$ ). В основной группе пациентов ЧД была в 1,38 раза ниже на 9-е сутки после аллопластики, чем в группе сравнения.

Для анализа влияния метода комплексной профилактики сепсиса на уровень катаболизма были оценены значения общего белка и альбумина в сыворотке крови на 9-е сутки после операции в группах пациентов. Общий белок до аллопластики у пациентов основной группы был равен 56,9 (52,7/56,9) г/л, в группе сравнения – 56,8 (44,9/62,9) г/л ( $U=301,0$ ,  $p=0,838$ ). На 9-е сутки после операции значения сывороточного белка при использовании комплексной профилактики сепсиса составили 60,5 (57,3/64,3) г/л, при стандартном лечении – 52,7 (47,0/53,4) г/л. В основной группе на 9-е послеоперационные сутки уровень общего белка был в 1,06 раза выше, чем до операции ( $T=38,0$ ,  $p<0,001$ ), и в 1,15 раза выше, чем в группе сравнения ( $U=137,0$ ,  $p=0,001$ ). Значения альбумина в 2 группах до выполнения аллопластики достоверно не отличались ( $U=308,5$ ,  $p=0,954$ ): в основной группе – 31,5 (26,4/32,6) г/л, в группе сравнения – 31,0 (29,0/32,8) г/л. На 9-е сутки после аллопластики в основной группе уровень альбумина составил 33,7 (29,2/38,1) г/л и был в 1,25 раза выше, чем в группе сравнения, где значения альбумина равнялись 27,0 (26,4/28,7) г/л ( $U=95,0$ ,  $p<0,001$ ). В основной группе значения альбумина были на 9-е сутки после аллопластики были в 1,07 раза больше, чем до операции ( $T=45,0$ ,  $p=0,001$ ).

Для оценки воспалительного синдрома в группах пациентов анализировали долю нейтрофилов, уровни прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ). До аллопластики доли нейтрофилов не отличались в группах пациентов ( $U=290,0$ ,  $p=0,676$ ): в основной – 81,2 (76,7-83,9) %, в группе сравнения – 81,4 (75,4/84,1) %. На 9-е сутки

после аллопластики в основной группе доля нейтрофилов равнялось 71,7 (60,8/80,4) %, в группе сравнения – 90,5 (79,1/91,5) %. Применение комплексной профилактики сепсиса привело к снижению доли нейтрофилов на 9-е послеоперационные сутки в 1,26 раза ( $U=135,0$ ,  $p=0,001$ ).

Значения СРБ в группах пациентов до аллопластики не отличались ( $U=239,0$ ,  $p=0,159$ ): в основной группе – 179,1 (133,4/203,2) мг/л, в группе сравнения – 173,4 (121,6/181,7) мг/л. В основной группе пациентов при комплексной профилактики сепсиса значения СРБ снижались: на 9-е сутки уровень СРБ составил 90,2 (18,0/195,5) мг/л и был ниже в 2,00 раза ( $p=0,008$ ), чем до аллопластики. В группе сравнения уровень СРБ на 9-й день составил 204,3 (68,7/250,5) мг/л. Т.е. использование комплексной профилактики сепсиса привело к снижению уровня СРБ в 2,26 раза в сравнении со стандартным лечением к 9-м суткам после аллопластики ( $U=193,0$ ,  $p=0,021$ ) (рис. 3).

За день до аллопластики значения прокальцитонина в группе сравнения было 0,75 (0,58/1,32) нг/мл, в основной группе – 0,63 (0,48/1,25) нг/мл ( $U=278,5$ ,  $p=0,522$ ). При проведении комплексной медицинской профилактики сепсиса на 9-е сутки уровень прокальцитонина составил 0,21 (0,14/1,36) нг/мл и был в 2,98 раза ниже, чем до операции ( $T=98,0$ ,  $p=0,049$ ). В группе сравнения при проведении стандартного лечения к 9-м суткам после операции отмечен рост прокальцитонина до 1,38 (0,27/3,45) нг/мл. Использование комплексной профилактики сепсиса приводила к снижению уровня прокальцитонина в 6,55 раза ( $U=168,0$ ,  $p=0,005$ ) в сравнении со стандартным лечением.

Уровни иммуноглобулина G (IgG) до выполнения аллопластики в основной группе составили 9,24 (6,79/11,34) г/л, в группе сравнения – 9,23 (7,98/10,42) г/л ( $U=307,5$ ,  $p=0,938$ ). В основной группе после аллопластики наблюдался рост значений IgG: значения IgG на 9-е сутки составили 13,56 (11,10/14,99) г/л и были в 1,47 раза выше, чем за день до аллопластики ( $T=21,0$ ,  $p<0,001$ ). В группе сравнения значения IgG на 9-е сутки после аллопластики были равны 9,17 (7,09/12,91) г/л и были в 1,48 раза ниже, чем при проведении комплексной профилактики сепсиса ( $U=191,5$ ,  $p=0,020$ ).

При применении метода комплексной профилактики сепсиса, включающего в себя методику предотвращения раннего отторжения кожного аллотрансплантата, энтеральное питание с дипеп-

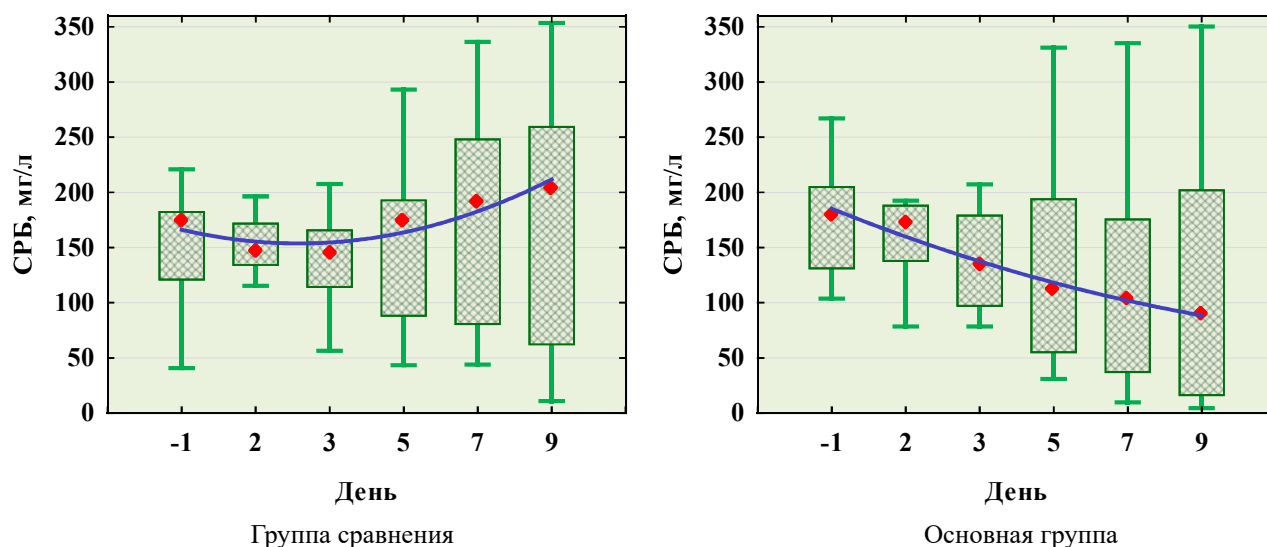


Рисунок 3 – Динамика значений СРБ в группах, мг/л, n=50.

тидом глутамина,  $\beta$ -блокаторы, сепсис развился у 42,3% пациентов основной группы при ожидаемой доли пациентов с сепсисом согласно чувствительности прогностической модели 84,6% [10]. Сепсис был диагностирован у 83,3% пациентов группы сравнения при ожидаемой доли пациентов с сепсисом – 87,5% [10]. Метод комплексной профилактики сепсиса снизил долю пациентов с сепсисом в 1,97 раза в сравнении со стандартным лечением ( $\chi^2=8,92$ ,  $p=0,004$ ) и 2,00 раза в сравнении с ожидаемым уровнем ( $\chi^2=6,47$ ,  $p=0,023$ ). В основной группе пациентов летальность составила 26,9%, в группе сравнения – 58,3%. При использовании комплексной профилактики сепсиса летальность была в 2,17 раза ниже, чем при стандартном лечении ( $\chi^2=5,05$ ,  $p=0,044$ ). Стоимость лечения одного пациента в основной группе составила 15834,6 (9681,6/25487,0) денонмированных белорусских рублей (2015 г.), в группе сравнения – 12188,1 (6270,3/23703,6) денонмированных белорусских рублей (2015 г.). Затраты/эффективность на 1 выжившего пациента в основной группе составил 27997,5 денонмированных белорусских рубл./выживший, в группе сравнения – 36793,3 денонмированных белорусских рубл./выживший. Применение метода комплексной профилактики сепсиса привело к росту эффективности лечения тяжело обожжённых пациентов в 1,31 раза.

## Обсуждение

Выброс катехоламинов, глюкокортико-

стероидов, глюкогона, цитокинов, эндотоксина, компонентов системы комплемента, радикалов кислорода, оксида азота и дофамина при ожоговой болезни приводят к нарушению белкового, углеводного и липидного обмена [5, 6]. Метаболический ответ на тяжелую ожоговую травму состоит из 2 фаз. Первая фаза развивается в течение первых 48 часов с момента травмы и называется «фазой оттока». Она характеризуется снижением сердечного выброса, развитием толерантности к глюкозе и гипергликемией. «Фазу оттока» в течение 5 дней с момента травмы сменяет «фаза прилива». «Фаза прилива» ассоциирована с гипердинамическим режимом кровообращения, гипервентиляцией, лихорадкой и называется гиперметаболическим синдромом [7]. Смысл развития гиперметаболизма – обеспечить достаточное количество энергии и пластического материала для поддержания основных органов и систем при ожоговой болезни. Увеличение продолжительности и выраженности гиперметаболического синдрома приводит к развитию инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности [5]. Коррекция гиперметаболического синдрома достигается следующими способами: энтеральным питанием, ранней некрэктомией с временным и постоянным закрытием ран и фармакологическим воздействием.

При гиперметаболическом синдроме расход энергии в покое при наличии ран составляет 140% от нормы. Аминокислоты мышечных белков становятся основным источником энергии у тяжело обожжённых пациентов, что приводит к

значительной потери сухой массы тела. Снижение сухой массы тела связано с возникновением инфекционных осложнений, снижением скорости эпителизации ран, увеличением продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ), нарушением кашлевого рефлекса, поздней активизацией. При потере 10% сухой массы тела развивается вторичный иммунодефицит, при потере 20% сухой массы снижается скорость эпителизации ран, при потере 30% сухой массы тела возникают гипостатические пневмонии, при потере 40% – смерть [5, 6]. При развитии сепсиса скорость катаболизма возрастает на 40% и более в сравнении с пациентами с аналогичной площадью ожогов, т.е. возникает «патологический круг»: чем выше уровень катаболизма, тем вероятнее возникновение сепсиса, при развитии сепсиса уровень катаболизма возрастает. Также катехоламины, выбрасываемые при ожоговой болезни, нарушают транспорт глюкозы в мышечные и жировые клетки путем блокирования трансмембранного переносчика GLUT-4, что ведет к периферической инсулинорезистентности [11].

Нутритивная поддержка предпочтительно должна быть комплексной с преимущественно энтеральным путем доставки (через назогастральный или назоюнальный зонд). Оптимально нутритивная поддержка должна быть начата в течение первых 12 часов с момента травмы, что позволяет снизить гиперметаболизм у тяжело обожженных пациентов. Также энтеральное питание уменьшает частоту бактериемии, улучшает перистальтику, способствует быстрой доставке нутриентов к печени [12]. Питание должно состоять из смесей, богатых глюкозой и аминокислотами, с умеренным содержанием отдельных ненасыщенных жирных кислот. Основным источником энергии у тяжело обожженных пациентов являются глюкоза и аминокислоты [13]. Среди аминокислот предпочтительно использовать аланин и глутамин, которые преобразуются в орнитоновом цикле в пируват и являются источником энергии. Но «незащищенный» глутамин повреждает мембраны энтероцитов и приводит к эрозиям слизистой кишечника, усиливая микробную трансплокацию [14]. Избыточное содержание в энтеральных смесях полиненасыщенных жирных кислот способствует выработке  $\text{PGE}_2$ , потенцируя тем самым воспалительный ответ и гиперметаболизм. В связи с этим преимущество в энтеральном питании тяжело обожженных пациентов необходимо отдавать продуктам с высо-

ким содержанием мононенасыщенных жирных кислот животного происхождения.

$\beta$ -адреноблокаторы являются эффективными средствами антикатаболической терапии у пациентов с ожоговой болезнью. Они обладают выраженным противовоспалительным и антистрессовым действием.  $\beta$ -блокаторы уменьшают распад мышечных белков [15], улучшают гликозный статус за счет снижения периферической инсулинорезистентности. Применение  $\beta$ -блокаторов не всегда возможно из-за гипотензии и не всегда удастся компенсировать тахикардию в рамках терапевтического диапазона [15].

Некрэктомия с закрытием ран временным покрытием или аутокожей значительно снижает воспалительный и стрессовый ответ при ожоговой болезни [16]. Хирургическое лечение пациентов с обширными ожогами требует этапного подхода с учетом контролируемого хирургического повреждения и времени, необходимого для эпителизации донорских участков. Аллодермотрансплантация является одним из способов хирургического лечения ожогов и используется при дефиците донорских ресурсов, тяжелом состоянии обожженных пациентов, отсутствии готовности ран к аутодермотрансплантации. Аллокожа уменьшает персперационные раневые потери, болевой синдром, способствует эпителизации и развитию грануляции [17]. Результаты лечения тяжело обожженных пациентов в свою очередь во многом зависят от времени существования пересаженной аллокожи без отторжения. Под ранним отторжением кожного аллотрансплантата понимаются первичная гибель кожного трансплантата без/с выраженной воспалительной реакции и постепенный лизис ранее прижившегося трансплантата. При отторжении аллотрансплантата происходит инвазия микроорганизмов в более глубокий слой раны, т.о. профилактика отторжения аллогенной кожи является профилактикой инвазивной раневой инфекции и сепсиса. Увеличение времени существования аллокожи без отторжения способствует стабилизации состояния пациента, образованию грануляции и эпителизации поверхностных ожоговых ран, приводит к снижению летальности. Обработка аллодермотрансплантата озонированными средами приводит к коагуляции антигенов кожи, а воздействие на раневое ложе угнетает функциональную активность нейтрофилов. При введении озонированных растворов под ожоговый струп в раневом отделяемом преобладают макрофаги и



профиброциты, раньше образуются зрелые грануляции [18].

Предложенный способ подготовки кожного трансплантата и раневой поверхности при выполнении свободной кожной пластики не только увеличивал срок существования кожного аллотрансплантата без отторжения, но и снижал микробную обсеменённость ран после аллопластики. Разработанный комплексный метод медицинской профилактики сепсиса при ожоговой болезни позволял более эффективно улучшать нутритивный статус тяжело обожжённых пациентов, что проявилось ростом уровней альбумина и белка. Применение  $\beta$ -блокаторов, снижение болевого синдрома за счет временного закрытия ран уменьшили выраженность гипердинамического синдрома (снижение ЧСС, уменьшения доли пациентов артериальной гипертензии) и гипервентиляции (снижения частоты дыхания). Разработанный метод профилактики сепсиса оказывает воздействие на патофизиологические механизмы развития сепсиса, обусловленные ожоговой травмой и оказанием помощи, - уменьшает микробную транслокацию в кишечнике и частоту инвазивной раневой инфекции. Таким образом, комплексный метод медицинской профилактики сепсиса более эффективно снижает катаболизм и гипердинамический ответ системы кровообращения, воспалительный ответ (уменьшение доли нейтрофилов, значений СРБ и ПКТ), уменьшает проявления иммунодефицита (рост значений IgG), тем самым снижает вероятность развития сепсиса.

## Заключение

Применение комплексного метода медицинской профилактики сепсиса при ожоговой болезни, включающего в себя временное закрытие ран трупной кожей с предотвращением раннего отторжения аллотрансплантата, энтеральное питание препаратами с защищённым глютамином и  $\beta$ -блокаторы, снизило долю пациентов с сепсисом среди тяжело обожжённых в 1,97 раза ( $\chi^2=8,92$ ,  $p=0,004$ ) и летальность в 2,17 раза ( $\chi^2=5,05$ ,  $p=0,044$ ), привело к росту эффективности лечения в 1,31 раза. Данный метод может быть рекомендован для снижения частоты сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью.

## Литература

- Анализ летальности, основных прогностических факторов и осложнений среди пациентов с ожоговой травмой / Е. В. Жилинский [и др.] // Мед. новости. – 2014. – № 11. – С. 87–91.
- Comparison of mortality associated with sepsis in the burn, trauma, and general intensive care unit patient: a systematic review of the literature / E. A. Mann [et al.] // Shock. – 2012 Jan. – № 1. – P. 4–16.
- Диагностика сепсиса и других инфекционных осложнений у пациентов с ожоговой болезнью / Е. В. Жилинский [и др.] // Экстрен. медицина. – 2015. – № 3. – С. 100–111.
- Жилинский, Е. В. Кожная пластика аутодермографтами и аллодермографтами в лечении тяжело обожжённых пациентов / Е. В. Жилинский, Л. М. Мазолевский, Н. А. Кустинская // Вестн. Совета молодых ученых и специалистов Челябин. обл. – 2014. – № 3. – С. 15–20.
- Pathophysiologic response to severe burn injury / M. G. Jeschke [et al.] // Ann. Surg. – 2008 Sep. – Vol. 248, N 3. – P. 387–401.
- McCowan, K. C. Stress-induced hyperglycemia / K. C. McCowan, A. Malhotra, B. R. Bistrian // Crit. Care Clin. – 2001 Jan. – Vol. 17, N 1. – P. 107–124.
- Cree, M. G. Postburn trauma insulin resistance and fat metabolism / M. G. Cree, R. R. Wolfe // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008 Jan. – Vol. 294, N 1. – P. E1–E9.
- Persistence of muscle catabolism after severe burn / D. W. Hart [et al.] // Surgery. – 2000 Aug. – Vol. 128, N 2. – P. 312–319.
- Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 165 с.
- Жилинский, Е. В. Прогнозирование сепсиса при ожоговой болезни с учетом специфических показателей / Е. В. Жилинский // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 79–84.
- Hunt, D. G. Epinephrine inhibits insulin-stimulated muscle glucose transport / D. G. Hunt, J. L. Ivy // J. Appl. Physiol. – 2002 Nov. – Vol. 93, N 5. – P. 1638–1643.
- Mechanism of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding / H. Mochizuki [et al.] // Ann. Surg. – 1984 Sep. – Vol. 200, N 3. – P. 297–310.
- Effects of enteral supplementation with glutamine on mitochondria respiratory function of intestinal epithelium in burned rats / X. Peng [et al.] // Zhongguo Wei. Zhong. Bing. Ji. Jiu. Yi. Xue. – 2004 Feb. – Vol. 16, N 2. – P. 93–96.
- Wischmeyer, P. E. The glutamine story: where are we now? / P. E. Wischmeyer // Curr. Opin. Crit. Care. – 2006 Apr. – Vol. 12, N 2. – P. 142–148.
- Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns / D. N. Herndon [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001 Oct. – Vol. 345, N 17. – P. 1223–1229.
- Orgill, D. P. Excision and skin grafting of thermal burns / D. P. Orgill // N. Engl. J. Med. – 2009 Feb. – Vol. 360, N 9. – P. 893–901.
- Treatment of extensive burns by means of skin allografts / M. Stella [et al.] // Burns. – 2007 Feb. – Vol. 33, N 1. – P. S152.
- Экспериментальное изучение влияния озонированного раствора на течение раневого процесса при глубоких ожогах / Е. В. Чеглаков [и др.] // Комбустиология. – 2005. – № 22/23. – С. 63–66.

Поступила 04.05.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

## References

1. Zhilinskiy EV, Chasnoy' ACh, Alekseev SA, Doroshenko GV. The analysis of lethality, the major prognostic factors and complications among patients with a burn trauma. *Med Novosti*. 2014;(11):87-91. (In Russ.)
2. Mann EA, Baun MM, Meininger JC, Wade CE. Comparison of mortality associated with sepsis in the burn, trauma, and general intensive care unit patient: a systematic review of the literature. *Shock*. 2012 Jan;37(1):4-16. doi: 10.1097/SHK.0b013e318237d6bf.
3. Zhilinskiy EV, Chasnoy' ACh, Alekseev SA, Tsvetkova NV. Diagnostics of a sepsis and other infectious complications at patients with a burn disease. *Ekstren Meditsina*. 2015;(3):100-111. (In Russ.)
4. Zhilinskiy EV, Mazolevskiy LM, Kustinskaya NA. Dermal plasty of an autodermograft and allodermograft in treatment of hard burned patients. *Vestn Soveta Molodykh Uchenykh Spetsialistov Cheliab Obl*. 2014;(3):15-20. (In Russ.)
5. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg*. 2008 Sep;248(3):387-401. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181856241
6. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*. 2001 Jan;17(1):107-24.
7. Cree MG, Wolfe RR. Postburn trauma insulin resistance and fat metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Jan;294(1):E1-9. doi: 10.1152/ajpendo.00562.2007
8. Hart DW, Wolf SE, Mlcak R, Chinkes DL, Ramzy PI, Obeng MK, et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery*. 2000 Aug;128(2):312-9.
9. Petri A, Sebin K. Evident medical statistics. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2009. 165 p. (In Russ.)
10. Zhilinskiy EV. Forecasting of a sepsis at a burn disease taking into account specific indicators. *Vestn VGMU*. 2017;16(2):79-84. (In Russ.)
11. Hunt DG, Ivy JL. Epinephrine inhibits insulin-stimulated muscle glucose transport. *J Appl Physiol*. 2002 Nov;93(5):1638-43. doi: 10.1152/japplphysiol.00445.2002
12. Mochizuki H, Trocki O, Dominioni L, Brackett KA, Joffe SN, Alexander JW. Mechanism of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding. *Ann Surg*. 1984 Sep;200(3):297-310.
13. Peng X, Chen RC, Wang P, You ZY, Wang SL. Effects of enteral supplementation with glutamine on mitochondria respiratory function of intestinal epithelium in burned rats. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2004 Feb;16(2):93-6.
14. Wischmeyer PE. The glutamine story: where are we now? *Curr Opin Crit Care*. 2006 Apr;12(2):142-8. doi: 10.1097/01.ccx.0000216582.87674.a4
15. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med*. 2001 Oct;345(17):1223-9. doi: 10.1056/NEJMoa010342
16. Orgill DP. Excision and skin grafting of thermal burns. *N Engl J Med*. 2009 Feb;360(9):893-901. doi: 10.1056/NEJMct0804451
17. Stella M, Rizzo D, Bollero D, Capocelli R, Primiceri C, Castagnoli C. Treatment of extensive burns by means of skin allografts. *Burns*. 2007 Feb;33(1):S152.
18. Cheglakov EV, Soloshenko VV, Nosenko VM, Mikhaylichenko VYu. Experimental studying of influence of the ozonized solution on a current of a wound process at deep combustions. *Kombustologiya*. 2005;(22-23):63-6. (In Russ.)

Submitted 04.05.2017

Accepted 04.08.2017

## Сведения об авторах:

Жилинский Е.В. – врач-хирург ожогового отделения, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска, аспирант заочной формы обучения кафедры общей хирургии, Белорусский государственный медицинский университет.

## Information about authors:

Zhyliniski Y.V. – surgeon of the burns department, Minsk City Clinical Emergency Hospital, post-graduate of the Chair of General Surgery, Belarusian State Medical University.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 220024, г. Минск, ул. Кижеватого, 58, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи. E-mail: e.zhyliniski@list.ru – Жилинский Евгений Викторович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 220024, Minsk, 58 Kizhevato str., Minsk City Clinical Emergency Hospital. E-mail: e.zhyliniski@list.ru E-mail: e.zhyliniski@list.ru – Yauhen V. Zhyliniski.